



3

①9 BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

⑫ **Offenlegungsschrift**
⑩ **DE 44 08 326 A 1**

⑤1 Int. Cl. 6:
A 61 K 9/22
A 61 K 31/557

②1 Aktenzeichen: P 44 08 326.2
②2 Anmeldetag: 11. 3. 94
④3 Offenlegungstag: 14. 9. 95

1c903 U.S. PTO
09/873431



DE 44 08 326 A 1

⑦1 Anmelder:
Hexal Pharma GmbH, 83607 Holzkirchen, DE

⑦4 Vertreter:
Patentanwälte Dr. Boeters, Bauer, Dr. Meyer, 81541
München

⑦2 Erfinder:
Fischer, Wilfried, Dr., 83607 Holzkirchen, DE;
Klokkers, Karin, Dr., 83607 Holzkirchen, DE

⑤4 Retardtablette mit einem Gehalt an Diclofenac-Na

⑤7 Die Erfindung betrifft eine Retardtablette mit einem
Gehalt an Diclofenac-Na als Wirkstoff und Methylhydrox-
ypropylzellulose als Retardierungsmittel.

DE 44 08 326 A 1

Beschreibung

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es, eine Tablette mit einem Gehalt an Diclofenac-Na vorzusehen, die den Wirkstoff retardierend freisetzt.

Tabletten mit einem Gehalt an Diclofenac-Na als Wirkstoff sind bekannt. Es ist jedoch erwünscht, Retardtabletten vorzusehen, die den Wirkstoff retardierend freisetzen, so daß auch noch nach einem längeren Zeitraum (> 12 Stunden) eine wirksame Plasmakonzentration an Diclofenac-Na gewährleistet ist.

Diese Aufgabe wird erfindungsgemäß durch eine Retardtablette mit einem Gehalt an Diclofenac-Na als Wirkstoff und Methylhydroxypropylzellulose als Retardierungsmittel sowie üblichen Hilfsmitteln gelöst.

Bei in-vitro-Versuchen hat sich gezeigt, daß Tabletten mit einem Gesamtgehalt an 150,0 mg Diclofenac-Na und 35,0 mg Methylhydroxypropylzellulose pro Tablette den Wirkstoff retardierend in etwa acht Stunden zu 100% freisetzen (Methode: USP XXII, Paddle Apparatur). Unerwarteterweise fand man jedoch, daß sich dieser retardierende Effekt in vivo nicht einstellt, vielmehr nur eine etwa 1-stündige Retardierung erzielen läßt. Es war daher nicht zu erwarten, daß sich durch eine Abänderung des Verhältnisses von Methylhydroxypropylzellulose : Diclofenac-Na eine befriedigende Retardierung in vivo erreichen lassen würde. So läßt sich beispielsweise mit einer erfindungsgemäßen Zweischicht-Retardtablette mit einem Gesamtgehalt an Diclofenac-Na von 150,0 mg Diclofenac-Na pro Tablette und einem Verhältnis von Methylhydroxypropylzellulose : Diclofenac-Na im Retardanteil von 122,5 : 125,0 und einem Verhältnis von Methylhydroxypropylzellulose : Diclofenac-Na im Initialanteil von 0 : 25,0 in vivo eine etwa 15-stündige Retardierung erreichen.

Gemäß einer bevorzugten Ausführungsform der erfindungsgemäßen Retardtablette beträgt das Verhältnis von Methylhydroxypropylzellulose : Diclofenac-Na > 0,3.

Gemäß einer speziellen Ausführungsform umfaßt eine erfindungsgemäße Retardtablette

(a) einen Tablettenanteil mit einem Gehalt an Diclofenac-Na und Methylhydroxypropylzellulose mit einem Verhältnis von Methylhydroxypropylzellulose : Diclofenac-Na $\geq 0,3$ sowie

(b) einen zusätzlichen Tablettenanteil mit einem Gehalt an Diclofenac-Na und Methylhydroxypropylzellulose mit einem Verhältnis von Methylhydroxypropylzellulose : Diclofenac-Na < 0,3 oder ohne einen Gehalt an Methylhydroxypropylzellulose

mit jeweils üblichen Hilfsmitteln,

wobei diese Retardtablette dadurch erhältlich ist, daß man die Tablettenanteile (a) und (b) getrennt voneinander herstellt, danach zusammenbringt und die fertige Retardtablette erhält.

Man kann dazu die Anteile (a) und (b) miteinander verpressen, insbesondere zu einer Mehrschichttablette miteinander verpressen.

Nachstehend wird die Erfindung anhand von Beispielen und Figuren näher erläutert. Es zeigt

Fig. 1 Diclofenac-Na-Freisetzungen in vitro von Tabletten gemäß Beispiel 2, Beispiel 3 oder Vergleichsbeispiel 1;

Fig. 2 Diclofenac-Na-Freisetzungen in vivo einer Tablette gemäß Beispiel 1 und einer Standard-Tablette des Handels; und

Fig. 3 Plasmaspiegel einer Tablette gemäß Beispiel 2 und einer Standard-Tablette des Handels.

Beispiele 1 und 2

Retardtablette ohne Initialanteil

Beispiel

	1	2
	[mg pro Tablette]	
1 Diclofenac-Natrium	125,0	100,0
2 Lactose. 1H ₂ O	70,4	50,0
3 Methylhydroxypropylzellulose	122,5	50,0
4 Farbstoff	0,1	0,0
5 Wasser zur Granulierung		
6 Magnesium-Stearat	3,5	2,0
7 hochdisperses Siliciumdioxid	3,5	0,0
	<hr/> 325,0	<hr/> 202,0

Der Farbstoff (4) wurde in Wasser (5) eingerührt. Diclofenac-Na (1), Lactose (2) und Methylhydroxypropylzellulose (3) wurden in einem Wirbelschichtgranulator vorgelegt und mit der wässrigen Farbstofflösung granuliert. Das erhaltene Granulat sowie Magnesium-Stearat (6) und hochdisperses Siliciumdioxid (7) wurden durch

ein Zwangssieb (1,25 mm) gegeben und in einem Containermischer homogenisiert. Die erhaltene Mischung wurde auf einer Rundlauftablettenmaschine zu Tabletten verpreßt.
Die Diclofenac-Na-Freisetzung einer Tablette nach Beispiel 2 gemäß USP XXII läßt sich Fig. 1 entnehmen.

Beispiel 3

5

Tablette mit Initial- und Retardanteil (Zweischichttablette)

	[mg pro Tablette]	10
1 — 7 wie Beispiel 1	325,0	
8 Diclofenac-Natrium	25,0	
9 Lactose · 1 H ₂ O	15,0	15
10 CaHPO ₄ · 2 H ₂ O	20,0	
11 mikrokrist. Zellulose	24,5	
12 Maisstärke	10,0	
13 Na-Carboxymethylstärke	4,0	
14 Magnesium-Stearat	1,0	20
15 hochdisperses Siliciumdioxid	0,5	
	<u>425,0</u>	

Beispiel 1 wurde wiederholt. Die vorstehend angegebenen Komponenten (8) bis (15) wurden durch ein Zwangssieb (0,8 mm) gegeben und in einem Containermischer homogenisiert. Die erhaltene Masse wurde als Initialanteil beziehungsweise zweite Schicht auf den gemäß Beispiel 1 erhaltenen Retardanteil zu einer Zweischichttablette aufgepreßt.

25

Die Diclofenac-Na-Freisetzung gemäß USP XXII läßt sich Fig. 1 entnehmen.

30

Vergleichsbeispiel 1

Zweischichttablette

	[mg pro Tablette]	35
1 Diclofenac-Natrium	125,0	
2 Lactose · 1 H ₂ O	87,5	
3 Methylhydroxypropylzellulose	35,0	40
4 Farbstoff	0,0	
5 Wasser zur Granulierung		
6 Magnesium-Stearat	2,5	
7 hochdisperses Siliciumdioxid	0,0	45
8 Diclofenac-Natrium	25,0	
9 Lactose · 1 H ₂ O	15,0	
10 CaHPO ₄ · 2 H ₂ O	20,0	
11 mikrokrist. Zellulose	24,5	50
12 Maisstärke	10,0	
13 Na-Carboxymethylstärke	4,0	
14 Magnesium-Stearat	1,0	
15 hochdisperses Siliciumdioxid	0,5	
	<u>350,0</u>	55

Mit den vorstehend angegebenen Bestandteilen wurde eine Zweischichttablette in Analogie zu Beispiel 3 hergestellt.

Fig. 1 läßt sich die Diclofenac-Na-Freisetzung gemäß USP XXII als Funktion der Zeit entnehmen.

60

Anwendungsbeispiel 1

Mit acht Probanden wurde die mittlere Diclofenac-Na-Plasmakonzentration folgendermaßen ermittelt. Und zwar wurde die Konzentration beginnend mit dem vierten Tag nach wiederholter oraler Verabreichung einer Tablette gemäß Beispiel 3 pro Tag (150 mg Diclofenac-Na pro Tag) vier Tage lang verfolgt, wobei jeweils eine Tablette um 8.00 Uhr verabreicht wurde. Der Verlauf der Plasmakonzentration ist in Fig. 2 durch weiße Quadrate wiedergegeben.

65

Anwendungsbeispiel 2

Mit 12 Probanden wurde der mittlere Diclofenac-Na-Plasmaspiegel mit einer Tablette gemäß Beispiel 2 ermittelt, wobei der Verlauf in Fig. 3 mit einer durchgezogenen Linie wiedergegeben ist.

Vergleichsanwendungsbeispiel 1

Es wurde Anwendungsbeispiel 1 mit folgenden Ausnahmen wiederholt. Und zwar wurde die mittlere Diclofenac-Na-Konzentration beginnend mit dem vierten Tag nach wiederholter oraler Verabreichung von Diclofenac-Na-Standardtabletten des Handels (50 mg Diclofenac-Na pro Tablette) ermittelt, wobei um 8.00 Uhr, 16.00 Uhr und 0.00 Uhr verabreicht wurde. Der Verlauf der Plasmakonzentration ist in Fig. 2 durch Sternchen wiedergegeben.

Sowohl beim Anwendungsbeispiel 1 als auch beim Vergleichsanwendungsbeispiel 1 wurden 150 mg Diclofenac-Na pro Tag verabreicht. Ein Vergleich der Plasmakonzentrationen zeigt nun, daß selbst 15 Stunden nach Verabreichung einer erfindungsgemäßen Tablette noch eine merkliche Plasmakonzentration zu beobachten war, während bei den Vergleichstabletten die Plasmakonzentration bereits nach etwa 6 Stunden auf einen vergleichbaren Wert abgefallen war.

Vergleichsanwendungsbeispiel 2

In diesem Vergleichsanwendungsbeispiel wurde wie in Anwendungsbeispiel 2 der Plasmaspiegel (Mittel über 12 Probanden) einer Diclofenac-Na-Standard-Tablette des Handels (100 mg Diclofenac-Na pro Tablette) ermittelt. Der Verlauf des Plasmaspiegels ist in Fig. 3 durch eine gestrichelte Linie wiedergegeben.

Patentansprüche

1. Retardtablette mit einem Gehalt an Diclofenac-Na als Wirkstoff und Methylhydroxypropylzellulose als Retardierungsmittel sowie üblichen Hilfsmitteln.
2. Retardtablette nach Anspruch 1, gekennzeichnet durch ein Verhältnis von Methylhydroxypropylzellulose : Diclofenac-Natrium $\geq 0,3$.
3. Retardtablette nach Anspruch 1, gekennzeichnet durch
 - (a) einen Tablettenanteil mit einem Gehalt an Diclofenac-Na und Methylhydroxypropylzellulose mit einem Verhältnis von Methylhydroxypropylzellulose : Diclofenac-Na $\geq 0,3$ sowie
 - (b) einen zusätzlichen Tablettenanteil mit einem Gehalt an Diclofenac-Na und Methylhydroxypropylzellulose in einem Verhältnis von Methylhydroxypropylzellulose : Diclofenac-Na $\leq 0,3$ oder ohne einen Gehalt an Methylhydroxypropylzellulose
 sowie jeweils üblichen Hilfsmitteln und dadurch erhältlich, daß man die Tablettenanteile (a) und (b) getrennt voneinander herstellt, danach zusammenbringt und die fertige Retardtablette erhält.
4. Retardtablette nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß man die Anteile (a) und (b) miteinander verpreßt.
5. Retardtablette nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß man die Anteile (a) und (b) miteinander zu einer Mehrschichttablette verpreßt.

Hierzu 3 Seite(n) Zeichnungen

- Leerseite -

Fig.1

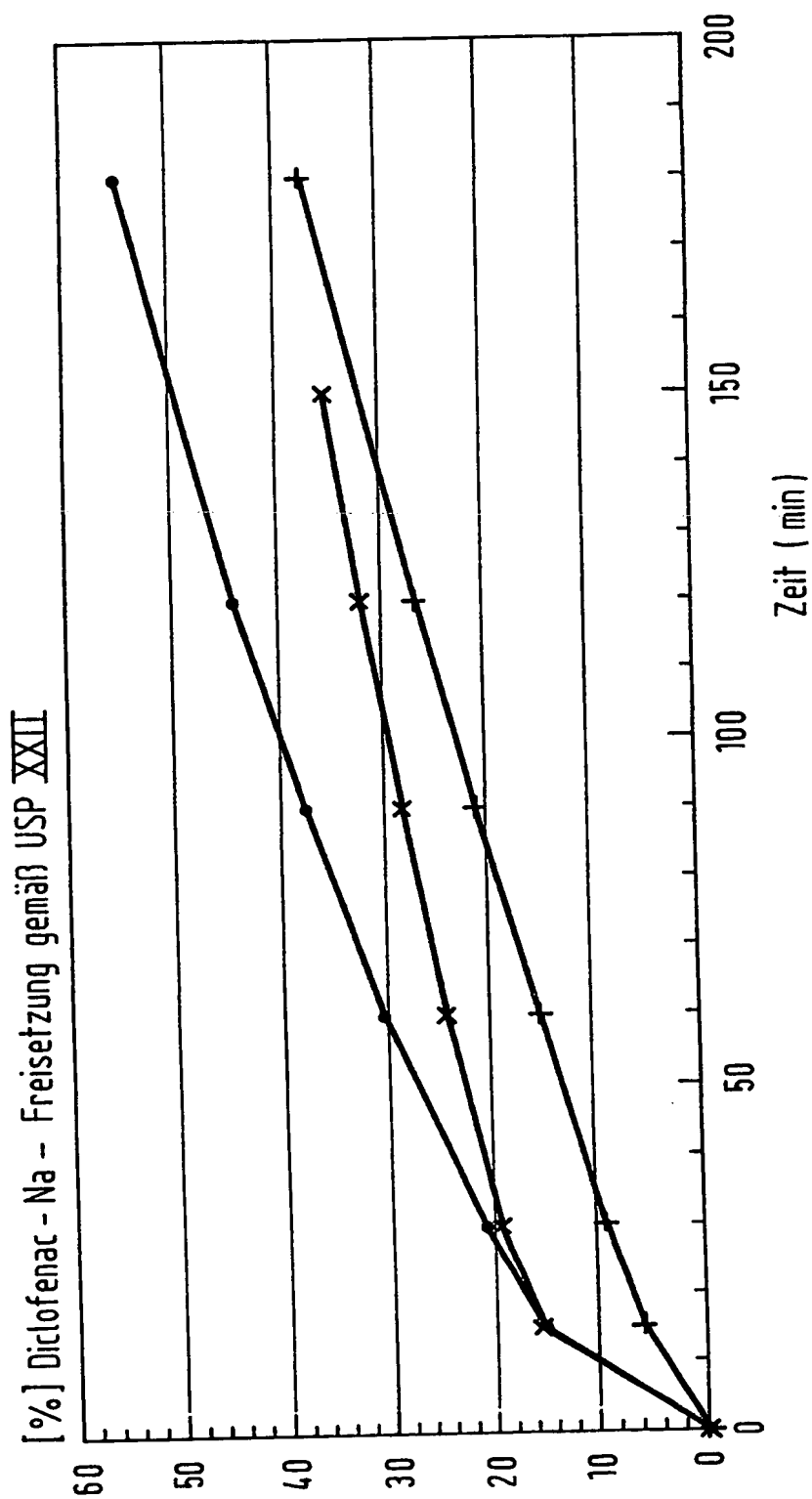


Fig. 2

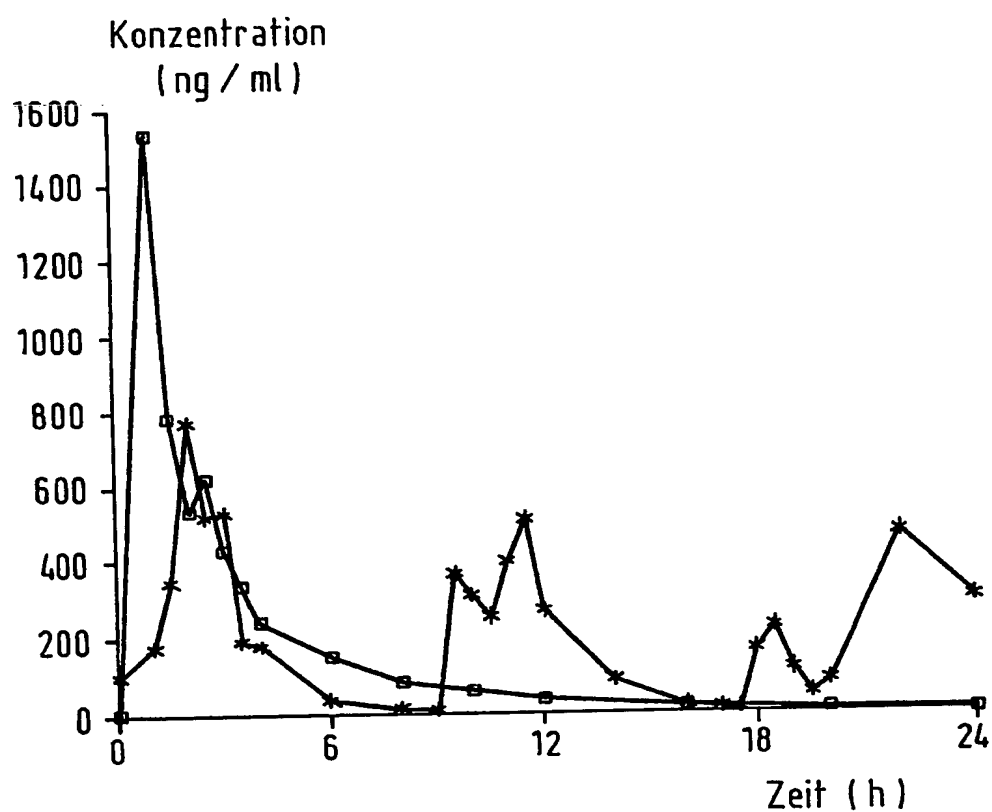
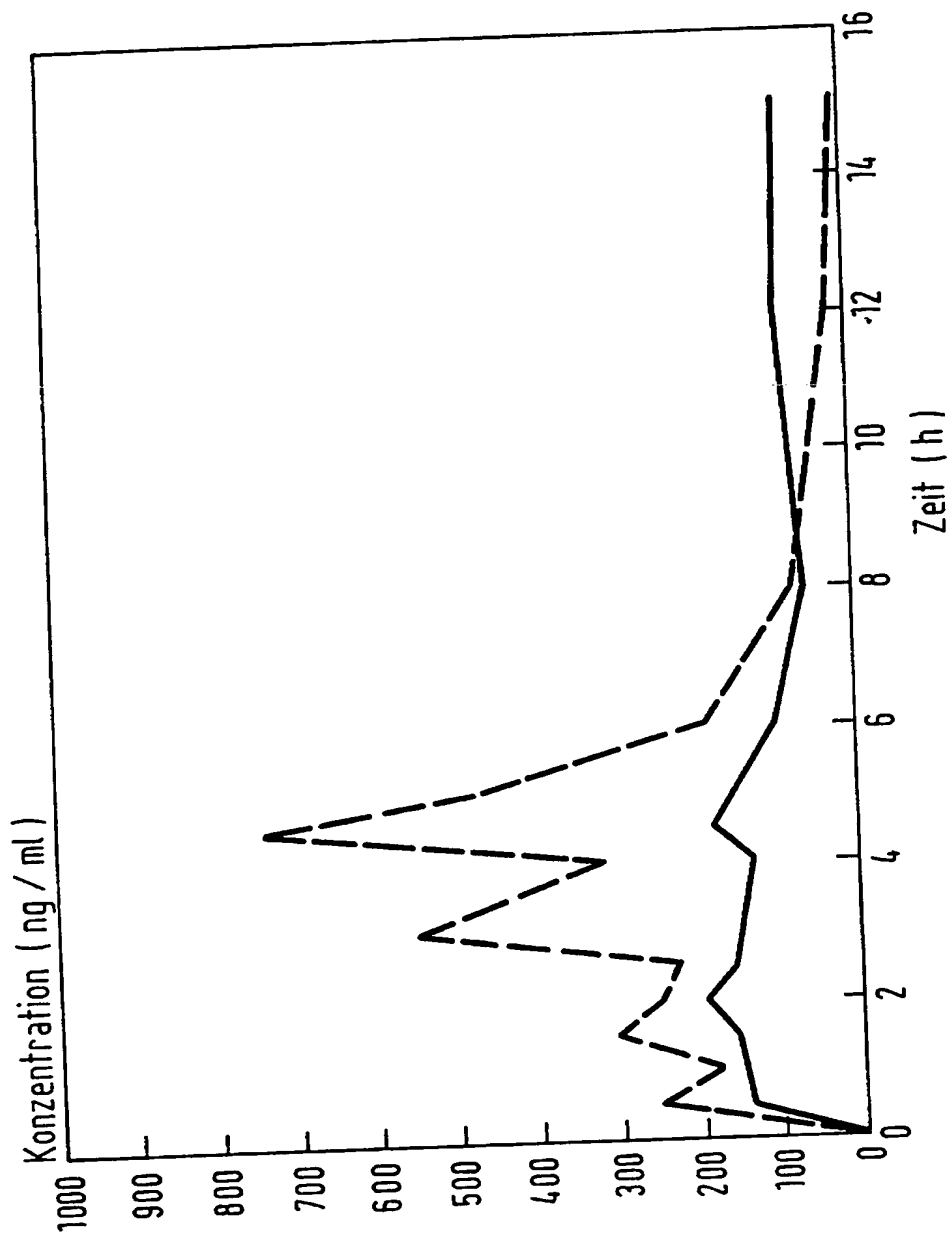


Fig. 3

Plasmaspiegel von Diclofenac
Mittel über Probanden



— Behandlung A gemessen
- - - Behandlung B gemessen